

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

KAISER, Jürgen
Winter, Brandl & Partner
Alois-Steinecker-Strasse 22
D-85354 Freising
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 15 December 1999 (15.12.99)
Applicant's or agent's file reference 85 pl 33 04
International application No. PCT/EP99/01860

IMPORTANT NOTIFICATION
International filing date (day/month/year) 19 March 1999 (19.03.99)

1. The following indications appeared on record concerning:			
<input checked="" type="checkbox"/> the applicant	<input type="checkbox"/> the inventor	<input type="checkbox"/> the agent	<input type="checkbox"/> the common representative

Name and Address PLANTAMED ARZNEIMITTEL GMBH Kerschensteinerstrasse 11-15 D-92318 Neumarkt Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:				
<input type="checkbox"/> the person	<input checked="" type="checkbox"/> the name	<input type="checkbox"/> the address	<input type="checkbox"/> the nationality	<input type="checkbox"/> the residence

Name and Address BIONORICA ARZNEIMITTEL GMBH Kerschensteinerstrasse 11-15 D-92318 Neumarkt Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:
--

4. A copy of this notification has been sent to:	
<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned
<input checked="" type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer N. Lindner
---	----------------------------------

BEST AVAILABLE COPY

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C. 20231
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year)

24 November 1999 (24.11.99)

International application No.

PCT/EP99/01860

Applicant's or agent's file reference

85 pl 33 04

International filing date (day/month/year)

19 March 1999 (19.03.99)

Priority date (day/month/year)

19 March 1998 (19.03.98)

Applicant

WUTTKE, Wolfgang et al

1. The designated Office is hereby notified of its election made:



in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

19 October 1999 (19.10.99)



in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Jean-Marie McAdams

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

RECEIVED

JAN 11 2001
TECH CENTER 1600/290

Applicant's or agent's file reference 85 pl 33 04	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP99/01860	International filing date (day/month/year) 19 March 1999 (19.03.99)	Priority date (day/month/year) 19 March 1998 (19.03.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 35/78, 31/35		
Applicant BIONORICA ARZNEIMITTEL GMBH		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 2 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 19 October 1999 (19.10.99)	Date of completion of this report 15 June 2000 (15.06.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/01860

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

☐ the international application as originally filed.

☒ the description, pages 1-15, as originally filed,
pages _____, filed with the demand,
pages _____, filed with the letter of _____,
pages _____, filed with the letter of _____.

☒ the claims, Nos. _____, as originally filed,
Nos. _____, as amended under Article 19,
Nos. _____, filed with the demand,
Nos. 1-9, filed with the letter of 07 June 2000 (07.06.2000),
Nos. _____, filed with the letter of _____.

☒ the drawings, sheets/fig 1/3-3/3, as originally filed,
sheets/fig _____, filed with the demand,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages _____

☐ the claims, Nos. _____

☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 99/01860

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

The subject matter of Claims 1 to 9 as submitted by fax on 7 June 2000 is to be considered novel and inventive within the meaning of PCT Article 33(1) to (3) for the following reasons.

In folk medicine, *Cimicifuga racemosa* (Ranunculaceae) and *Belamcanda chinensis* (Iridaceae) extracts are known to have an oestrogenic effect and be capable of alleviating perimenopausal and postmenopausal symptoms (cf. description page 2, second paragraph).

DE-A-196 52 183 (D2) also mentions that the administration of *Cimicifuga racemosa* extracts has proved successful in the treatment of menopausal symptoms and dysmenorrhoea (cf. D2, column 1, lines 11 to 13).

As a result of the use of a disclaimer in Claims 1 and 3, which excludes the indications known from the prior art (see above), the subject matter of these claims is novel. The absence of any effect on the uterus (i.e. a uterotrophic effect) is also considered to be surprising (cf., for example, the growth-stimulating effect of oestradiol on the uterus).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 99/01860

In Claim 4, the use of extracts containing tectorigenin and/or tectorigenin glycoside for the preparation of an oestrogenic organ-selective drug without, or at least with negligible, uterotropic effect has been restricted to all such extracts with the exception of iris plant extracts. The reasons for this are, firstly, that these are already known to contain tectorigenin (cf. e.g. D1 / PAJ Vol. 012, No. 237 for *Belamcanda chinensis*) and, secondly, that the oestrogenic action of *Belamcanda chinensis* in alleviating perimenopausal and postmenopausal symptoms has already been reported in the prior art (cf. above).

The fact that tectorigenin (glycoside) as an individual active ingredient, extracts containing tectorigenin (glycoside), with the exception of Iridaceae extracts, and extracts enriched with tectorigenin (glycoside) exhibit an oestrogenic action without a uterotropic effect was previously neither described in nor obvious from the prior art (cf. Claims 4 to 9).

RECEIVED

JAN 11 2001

TECH CENTER 1600/290

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

REC'D 19 JUN 2000

WIPO

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 85 PL 33 04	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/01860	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 19/03/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 19/03/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K35/78		
Anmelder BIONORICA ARZNEIMITTEL GMBH et al.		



- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 4 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

 Diese Anlagen umfassen insgesamt 2 Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderische Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 19/10/1999	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 15.06.2000
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Thalmair, M Tel. Nr. +49 89 2399 2177 

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/01860

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-15 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-9 eingegangen am 07/06/2000 mit Schreiben vom 07/06/2000

Zeichnungen, Blätter:

1/3-3/3 ursprüngliche Fassung

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-9
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-9
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-9
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen

siehe Beiblatt

Ad Section V

Der Gegenstand der Ansprüche 1-9 eingereicht per Fax am 7.6.2000 ist aus folgenden Gründen als neu und erfinderisch im Sinne von Art. 33 (1-3) PCT zu betrachten.

Aus der Volksmedizin ist von Extrakten aus *Cimicifuga racemosa* (*Ranunculaceae*) sowie aus *Belamcanda chinensis* (*Iridaceae*) bekannt, daß sie östrogenartige Wirkung aufweisen und peri- und postmenopausale Beschwerden lindern können (siehe Beschreibung S. 2, 2. Absatz).

Ferner wird in D 2 (DE-A-19652183) erwähnt, daß sich die Verabreichung von *Cimicifuga racemosa*-Extrakten zur Behandlung klimakterischer Beschwerden und Dysmenorrhö bewährt hat (siehe D 2, Spalte 1, Zielen 11-13).

Durch die Verwendung eines Disclaimers in den Ansprüchen 1 und 3, der die aus dem Stand der Technik bekannten Indikationen (s.o.) ausschließt, ist der Gegenstand der genannten Ansprüche neu. Ferner wird das Fehlen einer Wirkung auf den Uterus (i.e. einer uterotropen Wirkung) als überraschend aufgefaßt (vgl. z.B. wachstums-stimulierende Wirkung von Östradiol auf den Uterus).

In Anspruch 4 wurde die Verwendung von Tectorigenin- und/oder Tectorigeninglykosid-haltigen Extrakten zur Herstellung eines östrogenartigen organselektiven Arzneimittels ohne oder wenigstens mit zu vernachlässigender uterotroper Wirkung auf alle derartigen Extrakte mit Ausnahme von Extrakten aus Irisgewächsen beschränkt, da von diesen bereits bekannt ist, daß sie Tectorigenin enthalten (siehe z.B. D 1 / PAJ vol. 012, no. 237 für *Belamcanda chinensis*), und da über die östrogenartige Wirksamkeit von *Belamcanda chinensis* bei der Linderung von peri- und postmenopausalen Beschwerden im Stand der Technik bereits berichtet wurde (s.o.).

Daß Tectorigenin(-glykosid) als Einzelwirkstoff, Tectorigenin(-glykosid)-haltige Extrakte mit Ausnahme von Iridaceae-Extrakten, sowie Tectorigenin(-glykosid)-angereicherte Extrakte eine östrogenartige Wirkung ohne uterotropen Effekt aufweisen, wurde weder vorher im Stand der Technik beschrieben noch nahegelegt (siehe Ansprüche 4-9).

Ansprüche

5 1. Verwendung von Extrakten aus Irisgewächsen (Iridaceae) zur Herstellung eines estrogenartigen organselektiven Arzneimittels ohne oder wenigstens mit zu vernachlässigender uterotroper Wirkung, mit der Maßgabe, daß kein Belamcanda chinensis-Extrakt verwendet wird, wenn das Arzneimittel zur Linderung von peri- und postmenopausalen Beschwerden verwendet wird.

10

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Extrakte aus Belamcanda chinensis hergestellt werden.

15

3. Verwendung von Extrakten aus Cimicifuga racemosa zur Herstellung eines estrogenartigen organselektiven Arzneimittels ohne oder wenigstens mit zu vernachlässigender uterotroper Wirkung, mit der Maßgabe, daß das Arzneimittel nicht zur Linderung von peri- und postmenopausalen Beschwerden sowie Dysmenorrhö verwendet wird.

20

4. Verwendung von Tectorigenin- und/oder Tectorigeninglykosid-haltigen Extrakten, mit Ausnahme von Extrakten aus Irisgewächsen, oder Tectorigenin- und/oder Tectorigeninglykosid-angereicherten Extrakten zur Herstellung eines estrogenartigen organselektiven Arzneimittels ohne oder wenigstens mit zu vernachlässigender uterotroper Wirkung.

25

5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Extrakt zur Herstellung eines fertig formulierten Mittels zur selektiven Behandlung und/oder Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere Atherosklerose, dient.

30

6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Extrakt zur Herstellung eines fertig formulierten Mittels zur selektiven Behandlung und/oder Prophylaxe der Osteoporose dient.

5 7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Extrakt zur Herstellung eines fertig formulierten Mittels zur selektiven Behandlung und/oder Prophylaxe von klimakterischen Beschwerden, insbesondere zur Verhinderung oder Linderung von Hitzewallungen, dient.

10

8. Verwendung von Tectorigenin und/oder dessen Glykoside zur Herstellung eines estrogenartigen organselektiven Arzneimittels ohne oder wenigstens mit zu vernachlässigender uterotroper Wirkung.

15

9. Verwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Arzneimittel zur selektiven Behandlung und/oder Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere Atherosklerose;

20

Osteoporose; sowie klimakterischen Beschwerden, insbesondere zur Verhinderung oder Linderung von Hitzewallungen, ist.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:	
KAISER, Jürgen WINTER, BRANDL & PARTNER Alois-Steinecker-Strasse 22 D-85354 Freising ALLEMAGNE	WINTER, BRANDL, FÜRNISS, HÜGNER ROSS, KÄSSLER, POLTE PARTNERSCHEFT FÜR RECHTSANWALTSSKANZLEI FREISING Eing.: 19. Juni 2000
	MUC
	PO
	KW/
	DD
	Abmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)

PCT

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNGSBERICHTS
(Regel 71.1 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 85 PL 33 04		WICHTIGE MITTEILUNG	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/01860	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 19/03/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 19/03/1998	
Anmelder BIONORICA ARZNEIMITTEL GMBH et al.			

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde

 Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Senkel, H

Tel. +49 89 2399-8071





VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 85 PL 33 04	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/01860	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 19/03/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 19/03/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K35/78		
Anmelder BIONORICA ARZNEIMITTEL GMBH et al.		
<p>1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 4 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).</p> <p>Diese Anlagen umfassen insgesamt 2 Blätter.</p>		
<p>3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <ul style="list-style-type: none">I <input checked="" type="checkbox"/> Grundlage des BerichtsII <input type="checkbox"/> PrioritätIII <input type="checkbox"/> Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche AnwendbarkeitIV <input type="checkbox"/> Mangelnde Einheitlichkeit der ErfindungV <input checked="" type="checkbox"/> Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderische Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser FeststellungVI <input type="checkbox"/> Bestimmte angeführte UnterlagenVII <input type="checkbox"/> Bestimmte Mängel der internationalen AnmeldungVIII <input type="checkbox"/> Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung		
Datum der Einreichung des Antrags 19/10/1999	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 15.06.2000	
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Thalmair, M Tel. Nr. +49 89 2399 2177 	

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/01860

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*).

Beschreibung, Seiten:

1-15 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-9 eingegangen am 07/06/2000 mit Schreiben vom 07/06/2000

Zeichnungen, Blätter:

1/3-3/3 ursprüngliche Fassung

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-9
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-9
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-9
	Nein: Ansprüche	

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/01860

2. Unterlagen und Erklärungen

siehe Beiblatt

Ad Section V

Der Gegenstand der Ansprüche 1-9 eingereicht per Fax am 7.6.2000 ist aus folgenden Gründen als neu und erfinderisch im Sinne von Art. 33 (1-3) PCT zu betrachten.

Aus der Volksmedizin ist von Extrakten aus *Cimicifuga racemosa* (*Ranunculaceae*) sowie aus *Belamcanda chinensis* (*Iridaceae*) bekannt, daß sie östrogenartige Wirkung aufweisen und peri- und postmenopausale Beschwerden lindern können (siehe Beschreibung S. 2, 2. Absatz).

Ferner wird in D 2 (DE-A-19652183) erwähnt, daß sich die Verabreichung von *Cimicifuga racemosa*-Extrakten zur Behandlung klimakterischer Beschwerden und Dysmenorrhö bewährt hat (siehe D 2, Spalte 1, Zielen 11-13).

Durch die Verwendung eines Disclaimers in den Ansprüchen 1 und 3, der die aus dem Stand der Technik bekannten Indikationen (s.o.) ausschließt, ist der Gegenstand der genannten Ansprüche neu. Ferner wird das Fehlen einer Wirkung auf den Uterus (i.e. einer uterotropen Wirkung) als überraschend aufgefaßt (vgl. z.B. wachstums-stimulierende Wirkung von Östradiol auf den Uterus).

In Anspruch 4 wurde die Verwendung von Tectorigenin- und/oder Tectorigeninglykosid-haltigen Extrakten zur Herstellung eines östrogenartigen organselektiven Arzneimittels ohne oder wenigstens mit zu vernachlässigender uterotroper Wirkung auf alle derartigen Extrakte mit Ausnahme von Extrakten aus Irisgewächsen beschränkt, da von diesen bereits bekannt ist, daß sie Tectorigenin enthalten (siehe z.B. D 1 / PAJ vol. 012, no. 237 für *Belamcanda chinensis*), und da über die östrogenartige Wirksamkeit von *Belamcanda chinensis* bei der Linderung von peri- und postmenopausalen Beschwerden im Stand der Technik bereits berichtet wurde (s.o.).

Daß Tectorigenin(-glykosid) als Einzelwirkstoff, Tectorigenin(-glykosid)-haltige Extrakte mit Ausnahme von *Iridaceae*-Extrakten, sowie Tectorigenin(-glykosid)-angereicherte Extrakte eine östrogenartige Wirkung ohne uterotropen Effekt aufweisen, wurde weder vorher im Stand der Technik beschrieben noch nahegelegt (siehe Ansprüche 4-9).

Ansprüche

5 1. Verwendung von Extrakten aus Irisgewächsen (Iridaceae) zur Herstellung eines estrogenartigen organselektiven Arzneimittels ohne oder wenigstens mit zu vernachlässigender uterotroper Wirkung, mit der Maßgabe, daß kein Belamcanda chinensis-Extrakt verwendet wird, wenn das Arzneimittel zur Linderung von peri- und postmenopausalen Beschwerden verwendet wird.

10

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Extrakte aus Belamcanda chinensis hergestellt werden.

15

3. Verwendung von Extrakten aus Cimicifuga racemosa zur Herstellung eines estrogenartigen organselektiven Arzneimittels ohne oder wenigstens mit zu vernachlässigender uterotroper Wirkung, mit der Maßgabe, daß das Arzneimittel nicht zur Linderung von peri- und postmenopausalen Beschwerden sowie Dysmenorrhö verwendet wird.

20

4. Verwendung von Tectorigenin- und/oder Tectorigeninglykosid-haltigen Extrakten, mit Ausnahme von Extrakten aus Irisgewächsen, oder Tectorigenin- und/oder Tectorigeninglykosid-angereicherten Extrakten zur Herstellung eines estrogenartigen organselektiven Arzneimittels ohne oder wenigstens mit zu vernachlässigender uterotroper Wirkung.

25

5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Extrakt zur Herstellung eines fertig formulierten Mittels zur selektiven Behandlung und/oder Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere Atherosklerose, dient.

30

6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Extrakt zur Herstellung eines fertig formulierten Mittels zur selektiven Behandlung und/oder Prophylaxe der Osteoporose dient.

5 7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Extrakt zur Herstellung eines fertig formulierten Mittels zur selektiven Behandlung und/oder Prophylaxe von klimakterischen Beschwerden, insbesondere zur Verhinderung oder Linderung von Hitzewallungen, dient.

10 8. Verwendung von Tectorigenin und/oder dessen Glykoside zur Herstellung eines estrogenartigen organselektiven Arzneimittels ohne oder wenigstens mit zu vernachlässigender uterotroper Wirkung.

15 9. Verwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Arzneimittel zur selektiven Behandlung und/oder Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere Atherosklerose;

20 Osteoporose; sowie klimakterischen Beschwerden, insbesondere zur Verhinderung oder Linderung von Hitzewallungen, ist.

Claims

- 5 1. Use of extracts from Iridaceae for producing an estrogen-type, organoselective medicament having no uterotrophic effect or one that is at least negligible.
- 10 2. Use in accordance with claim 1, characterised in that the extracts are produced from *Belamcanda sinensis*.
- 15 3. Use of extracts from *Cimicifuga racemosa* for producing an estrogen-type, organoselective medicament having no uterotrophic effect or one that is at least negligible.
- 20 4. Use of extracts containing tectorigenin and/or tectorigenin glycoside or enriched with tectorigenin and/or tectorigenin glycoside, for producing an estrogen-type, organoselective medicament having no uterotrophic effect or one that is at least negligible.
- 25 5. Use in accordance with any one of claims 1 to 4, characterised in that the extract serves for producing a ready-formulated medicament for the selective treatment and/or prophylaxis of cardiovascular diseases, particularly atherosclerosis.
- 30 6. Use in accordance with any one of claims 1 to 4, characterised in that the extract serves for producing a ready-formulated medicament for the selective treatment and/or prophylaxis of osteoporosis.
- 35 7. Use in accordance with any one of claims 1 to 4, characterised in that the extract serves for producing a ready-formulated medicament for the selective treatment and/or prophylaxis of climacteric disorders, particularly for preventing or alleviating hot flushes.
8. Tectorigenin and/or its glycosides as a medicament.

9. A medicament in accordance with claim 8, characterised in that it is an estrogen-type, organoselective medicament having no uterotrophic effect or one that is at least negligible.
- 5 10. A medicament in accordance with claim 8 or 9, characterised in that it is a medicament for the selective treatment and/or prophylaxis of cardiovascular diseases, particularly atherosclerosis;
osteoporosis; and climacteric disorders, particularly for preventing or
10 alleviating hot flushes.
11. Plant extract containing tectorigenin and/or tectorigenin glycoside or enriched with tectorigenin and/or tectorigenin glycoside.
- 15 12. Plant extract in accordance with claim 11, characterised in that it is an estrogen-type, organoselective medicament having no uterotrophic effect or one that is at least negligible.
- 20 13. Plant extract in accordance with claim 11 or 12, characterised in that it is a medicament for the treatment and/or prophylaxis of cardiovascular diseases, particularly atherosclerosis;
osteoporosis; and climacteric disorders, particularly for preventing or
25 alleviating hot flushes.

PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

Vom Anmeldeamt auszufüllen

PCT/EP 99 / 0 1 8 6 0

Internationales Aktenzeichen

19 MAR 1999

(19.03.1999)

Internationales Anmeldedatum

EUROPEAN PATENT OFFICE

PCT INTERNATIONAL APPLICATION

Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht)
(max. 12 Zeichen)

85 PL 33 04

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG Verwendung von Extrakten aus Irisgewächsen und Cimicifuga racemosa und Tectorigenin als estrogenartiges organspezifisches Arzneimittel ohne uterotrope Wirkung

Feld Nr. II ANMELDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Plantamed Arzneimittel GmbH
Kerschensteinerstr. 11-15
92318 Neumarkt

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Telefonnr.:

Telefaxnr.:

Fernschreibnr.:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐

alle Bestimmungsstaaten

☒

alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐

nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐

die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

WUTTKE Wolfgang
Domäne 8
37120 Bovenden

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐

alle Bestimmungsstaaten

☐

alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒

nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐

die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.
Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als: ☒ Anwalt ☐ gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Dr. Jürgen Kaiser
(Zusammenschluß Nr. 5)
WINTER, BRANDL & PARTNER
Alois-Steinecker-Str. 22
85354 Freising, DE

Telefonnr.:

08161/930-0

Telefaxnr.:

08161/930-100

Fernschreibnr.:

☐ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER	
<i>Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.</i>	
<p><small>Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</small></p> <p>JARRY Hubertus Am Wasserturm 5 37249 Neu-Eichenberg BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND</p>	<p>Diese Person ist:</p> <p><input type="checkbox"/> nur Anmelder</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Anmelder und Erfinder</p> <p><input type="checkbox"/> nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)</p>
Staatsangehörigkeit (Staat): <div style="text-align: center;">DE</div>	Sitz oder Wohnsitz (Staat): <div style="text-align: center;">DE</div>
<p><small>Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:</small></p> <p> <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input checked="" type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten </p>	
<p><small>Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</small></p> <p>CHRISTOFFEL Volker Giehlstraße 13 92318 Neumarkt BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND</p>	<p>Diese Person ist:</p> <p><input type="checkbox"/> nur Anmelder</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Anmelder und Erfinder</p> <p><input type="checkbox"/> nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)</p>
Staatsangehörigkeit (Staat): <div style="text-align: center;">DE</div>	Sitz oder Wohnsitz (Staat): <div style="text-align: center;">DE</div>
<p><small>Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:</small></p> <p> <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input checked="" type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten </p>	
<p><small>Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</small></p> <p>SPENGLER Barbara Karl-Speierer-Straße 16 92318 Neumarkt BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND</p>	<p>Diese Person ist:</p> <p><input type="checkbox"/> nur Anmelder</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Anmelder und Erfinder</p> <p><input type="checkbox"/> nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)</p>
Staatsangehörigkeit (Staat): <div style="text-align: center;">DE</div>	Sitz oder Wohnsitz (Staat): <div style="text-align: center;">DE</div>
<p><small>Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:</small></p> <p> <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input checked="" type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten </p>	
<p><small>Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</small></p> <p>POPP, Michael Weinbergstrasse 3 91207 Lauf/Pegnitz DE</p>	<p>Diese Person ist:</p> <p><input type="checkbox"/> nur Anmelder</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Anmelder und Erfinder</p> <p><input type="checkbox"/> nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)</p>
Staatsangehörigkeit (Staat): <div style="text-align: center;">DE</div>	Sitz oder Wohnsitz (Staat): <div style="text-align: center;">DE</div>
<p><small>Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:</small></p> <p> <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input checked="" type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten </p>	
<p><input type="checkbox"/> Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.</p>	

Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen (bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden):

Regionales Patent

- ☒ **AP ARIPO-Patent:** GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, SD Sudan, SZ Swasiland, UG Uganda, ZW Simbabwe und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist
- ☒ **EA Eurasisches Patent:** AM Armenien, AZ Aserbaidschan, BY Belarus, KG Kirgisistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ **EP Europäisches Patent:** AT Österreich, BE Belgien, CH und LI Schweiz und Liechtenstein, CY Zypern, DE Deutschland, DK Dänemark, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ **OA OAPI-Patent:** BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabun, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)

Nationales Patent (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):

- | | |
|---|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> AL Albanien | <input checked="" type="checkbox"/> LS Lesotho |
| <input checked="" type="checkbox"/> AM Armenien | <input checked="" type="checkbox"/> LT Litauen |
| <input checked="" type="checkbox"/> AT Österreich | <input checked="" type="checkbox"/> LU Luxemburg |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australien | <input checked="" type="checkbox"/> LV Lettland |
| <input checked="" type="checkbox"/> AZ Aserbaidschan | <input checked="" type="checkbox"/> MD Republik Moldau |
| <input checked="" type="checkbox"/> BA Bosnien-Herzegowina | <input checked="" type="checkbox"/> MG Madagaskar |
| <input checked="" type="checkbox"/> BB Barbados | <input checked="" type="checkbox"/> MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG Bulgarien | <input checked="" type="checkbox"/> MN Mongolei |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brasilien | <input checked="" type="checkbox"/> MW Malawi |
| <input checked="" type="checkbox"/> BY Belarus | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexiko |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Kanada | <input checked="" type="checkbox"/> NO Norwegen |
| <input checked="" type="checkbox"/> CH und LI Schweiz und Liechtenstein | <input checked="" type="checkbox"/> NZ Neuseeland |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN China | <input checked="" type="checkbox"/> PL Polen |
| <input checked="" type="checkbox"/> CU Kuba | <input checked="" type="checkbox"/> PT Portugal |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ Tschechische Republik | <input checked="" type="checkbox"/> RO Rumänien |
| <input type="checkbox"/> DE Deutschland | <input checked="" type="checkbox"/> RU Russische Föderation |
| <input checked="" type="checkbox"/> DK Dänemark | <input checked="" type="checkbox"/> SD Sudan |
| <input checked="" type="checkbox"/> EE Estland | <input checked="" type="checkbox"/> SE Schweden |
| <input checked="" type="checkbox"/> ES Spanien | <input checked="" type="checkbox"/> SG Singapur |
| <input checked="" type="checkbox"/> FI Finnland | <input checked="" type="checkbox"/> SI Slowenien |
| <input checked="" type="checkbox"/> GB Vereinigtes Königreich | <input checked="" type="checkbox"/> SK Slowakei |
| <input checked="" type="checkbox"/> GD Grenada | <input checked="" type="checkbox"/> SL Sierra Leone |
| <input checked="" type="checkbox"/> GE Georgien | <input checked="" type="checkbox"/> TJ Tadschikistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> GH Ghana | <input checked="" type="checkbox"/> TM Turkmenistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> GM Gambia | <input checked="" type="checkbox"/> TR Türkei |
| <input checked="" type="checkbox"/> HR Kroatien | <input checked="" type="checkbox"/> TT Trinidad und Tobago |
| <input checked="" type="checkbox"/> HU Ungarn | <input checked="" type="checkbox"/> UA Ukraine |
| <input checked="" type="checkbox"/> ID Indonesien | <input checked="" type="checkbox"/> UG Uganda |
| <input checked="" type="checkbox"/> IL Israel | <input checked="" type="checkbox"/> US Vereinigte Staaten von Amerika |
| <input checked="" type="checkbox"/> IN Indien | |
| <input checked="" type="checkbox"/> IS Island | <input checked="" type="checkbox"/> UZ Usbekistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP Japan | <input checked="" type="checkbox"/> VN Vietnam |
| <input checked="" type="checkbox"/> KE Kenia | <input checked="" type="checkbox"/> YU Jugoslawien |
| <input checked="" type="checkbox"/> KG Kirgisistan | <input checked="" type="checkbox"/> ZW Simbabwe |
| <input checked="" type="checkbox"/> KP Demokratische Volksrepublik Korea | Kästchen für die Bestimmung von Staaten (für die Zwecke eines nationalen Patents), die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind: |
| <input checked="" type="checkbox"/> KR Republik Korea | <input checked="" type="checkbox"/> .AE. Unitde. Arab. Emirates |
| <input checked="" type="checkbox"/> KZ Kasachstan | <input checked="" type="checkbox"/> .ZA. South Africa |
| <input checked="" type="checkbox"/> LC Saint Lucia | <input type="checkbox"/> |
| <input checked="" type="checkbox"/> LK Sri Lanka | |
| <input checked="" type="checkbox"/> LR Liberia | |

Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen: Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der im Zusatzfeld genannten Bestimmungen, die von dieser Erklärung ausgenommen sind. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. (Die Bestätigung einer Bestimmung erfolgt durch die Einreichung einer Mitteilung, in der diese Bestimmung angegeben wird, und die Zahlung der Bestimmungs- und der Bestätigungsgebühr. Die Bestätigung muß beim Anmeldeamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehen.)

Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH		<input type="checkbox"/> Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.		
Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist die frühere Anmeldung eine:		
		ationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung:* regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Zeile (1) 19 MAR 1998 (19.03.1998)	19812204.7	DE	EPA	
Zeile (2)				
Zeile (3)				

☐ Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben in der (den) Zeile(n) _____ bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist(sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist)

* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, so muß in dem Zusatzfeld mindestens ein Staat angegeben werden, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums ist und für den die frühere Anmeldung eingereicht wurde.

Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA)
(falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherche zuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden):

Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist):

Datum (Tag/Monat/Jahr) Aktenzeichen Staat (oder regionales Amt)

ISA / EPA

Feld Nr. VIII KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE

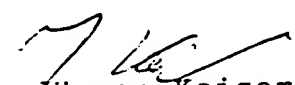
Diese internationale Anmeldung enthält die folgende Anzahl von Blättern:	Dieser internationalen Anmeldung liegen die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:
Antrag : 4	1. <input checked="" type="checkbox"/> Blatt für die Gebührenberechnung
Beschreibung (ohne Sequenzprotokollteil) : 15	2. <input type="checkbox"/> Gesonderte unterzeichnete Vollmacht (folgt)
Ansprüche : 3	3. <input type="checkbox"/> Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden):
Zusammenfassung : 1	4. <input type="checkbox"/> Begründung für das Fehlen einer Unterschrift
Zeichnungen : 3	5. <input type="checkbox"/> Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer gekennzeichnet:
Sequenzprotokollteil der Beschreibung : _____	6. <input type="checkbox"/> Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache:
Blattzahl insgesamt : 26	7. <input type="checkbox"/> Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material
	8. <input type="checkbox"/> Protokoll der Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzen in computerlesbarer Form
	9. <input type="checkbox"/> Sonstige (einzeln aufführen):

Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.): 2

Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: Deutsch

Feld Nr. IX UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.


Dr. Jürgen Kaiser
Patentanwalt
(Zusammenschluß Nr. 5)

Vom Anmeldeamt auszufüllen		2. Zeichnungen <input checked="" type="checkbox"/> eingegangen: <input type="checkbox"/> nicht eingegangen:
1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	19 MAR 1999 (19.03.99)	
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:		
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:		6. <input type="checkbox"/> Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben
5. Internationale Recherchenbehörde (falls zwei oder mehr zuständig sind): ISA /		

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:

Beschreibung

Verwendung von Extrakten aus Irisgewächsen und Cimicifuga 5 racemosa und Tectorigenin als estrogenartiges organselektives Arzneimittel ohne uterotrope Wirkung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Extrakten aus
Irisgewächsen, (Iridaceae) gemäß Anspruch 1 sowie die aus Cimicifuga
10 racemosa als estrogenartiges organselektives Arzneimittel und Tectorigenin
und/oder Tectorigeninglykosiden als Arzneimittel gemäß Anspruch 8.

Das in den Ovarien gebildete 17 β -Estradiol (wenn im folgenden von
Estradiol gesprochen wird, ist immer das physiologische 17 β -Estradiol
15 gemeint) [im folgenden auch mit E₂ bezeichnet] hat im Organismus eine
allgemein proliferationsfördernde Wirkung. Neben der Steuerung des Zyklus
der Frau besitzt es u.a. einen homöostatischen Einfluss auf den
Stoffwechsel des Knochens und verhindert am Endothel der Gefäße die
Entstehung atherotischer Plaques.

20 In der Menopause kommt es zu einem Absinken der Estradiolspiegel in
Folge des Erlöschens der Ovarialfunktion. Dies resultiert in einer
Abschwächung proliferativer Prozesse und führt im Hypothalamus zu einer
Verstärkung der Aktivität des GnRH-Pulsgenerators. (Der Gonadotropin-
25 Releasing-Hormon-Pulsgenerator ist eine Art Taktgeber im Hypothalamus
und taktet die pulsatile Ausschüttung von LH, wobei Steroide die Amplitude
und die Frequenz beeinflussen.) Die resultierende stimulierte LH-
Ausschüttung führt bei der klimakterischen Frau zu störend empfundenen
aufsteigenden Hitzwallungen, den sogenannten „Hot flushes“.

In Abwesenheit genügend hoher Estradiolspiegel im Blut überwiegt im Knochengewebe die Aktivität der Osteoklasten und damit der Abbau der Knochenmasse, der mit erhöhter Bruchgefahr des Skelettes einhergeht.

- 5 Gleichzeitig besteht langfristig die Gefahr der Plaquebildung im Gefäßsystem und damit das erhöhte Risiko von Infarkten.

- 10 Sowohl von Extrakten aus *Cimicifuga racemosa* als auch aus *Belamcanda sinensis* ist aus der Volksmedizin bekannt, dass sie peri- und postmenopausale Beschwerden lindern können. Dies wurde bislang darauf zurückgeführt, dass die Extrakte beider pflanzlicher Drogen estrogenartige Wirkung mit allen deren positiven Wirkungen auf eine Vielzahl von Organen des menschlichen Körpers, insbesondere Gehirn, Ovarien, Knochen, Gefäßsystem, aufweisen. Nachteilig wären estrogenartige Wirkungen auf
- 15 Uterus, Vagina, Brustgewebe und Leber. Unerwünscht hieran ist jedoch, dass bislang kein Arzneimittel aus diesen Pflanzendrogen im Stand der Technik zur Verfügung stand, welches zu einer organselektiven Prophylaxe oder Therapie bei Estrogenmangel verwendet werden kann.

- 20 Ausgehend von diesem Stand der Technik ist es daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, pflanzliche Arzneimittel mit estrogenartiger Wirkung zur Verfügung zu stellen, welche eine organselektive Wirkung ohne oder mit nur geringer Wirkung auf den Uterus aufweisen.

- 25 Die Lösung dieser Aufgabe erfolgt unabhängig voneinander durch die Merkmale des Anspruchs 1 bezüglich der Verwendung von Extrakten aus Irisgewächsen (Iridaceae), durch die Verwendung von Extrakten aus *Cimicifuga racemosa* gemäß Anspruch 3. Die obige Aufgabe wird ferner durch die Merkmale des Anspruchs 2 bezüglich eines Arzneimittels auf

Basis von Tectorigenin und/oder dessen Glykosiden gemäß Anspruch 8 gelöst.

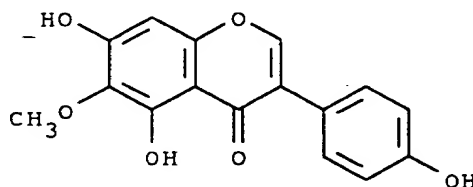
5 Eine weitere unabhängige Lösung stellt ein Tectorigenin und/oder Tectorigeninglykosid-haltiger oder Tectorigenin und/oder Tectorigeninglykosid-angereicherter Pflanzenextrakt gemäß Anspruch 11 dar.

10 Bei in vitro und in vivo Versuchen hat sich überraschend herausgestellt, dass sowohl aus Irisgewächsen (Iridaceae), insbesondere *Belamcanda sinensis*, als auch aus *Cimifuga racemosa* mit organischen Lösungsmitteln oder mit überkritischem CO₂ hergestellte Extrakte organspezifisch auf das Zentralnervensystem, das Knochensystem und auf das Gefäßsystem wirken, wobei eine Wirkung auf den Uterus die sogenannte uterotrope Wirkung -
15 fehlt. Daher sind die erfindungsgemäß verwendeten Extrakte zur Herstellung eines fertig formulierten Mittels zur selektiven Behandlung und/oder Prophylaxe der Osteoporose geeignet.

Sie sind ferner zur Herstellung eines fertig formulierten Mittels zur selektiven Behandlung und/oder Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen,
20 insbesondere der Atherosklerose geeignet.

Sie sind ferner zur Herstellung eines fertig formulierten Mittels zur selektiven Behandlung und/oder Prophylaxe der peri- und postmenopausalen psychovegetativen Beschwerden, wie z.B. Hitzewallungen geeignet.

Es wurde weiterhin gefunden, dass der Inhaltsstoff Tectorigenin, der aus der
25 *Belamcanda sinensis* isoliert wurde, im wesentlichen die gleichen Wirkungen ausübt wie der Gesamtextrakt.



Tectorigenin

Dieser Inhaltsstoff wird neben der *Belamcanda sinensis* auch in weiteren Irisgewächsen gefunden, wie z.B. *Iris germanica*, *I. tectorum*, *I. illyrica*, *I. dichotoma*.

Taxonomisch gesehen stellt sich die Einordnung von *Belamcanda sinensis* wie folgt dar:

10

Ordnung: Liliales
Familie Iridaceae
Gattung Belamcanda
Art Belamcanda sinensis (Leman) DC. = <i>Pardanthus chinensis</i> (L.)
Ker-Gawler auch <i>Ixia chinensis</i> L. (= <i>Gemmingia chinensis</i> (L.) O.
Kuntze)

15

Bevorzugt werden zur Herstellung der Extrakte Rhizome, Stengel, Blätter und/oder Blütenblätter der Pflanzen verwendet.

20

Eine grundsätzliche phytochemische Beschreibung von *Belamcanda sinensis* und ihrer Inhaltsstoffe erfolgte in der Dissertation von Frau A. Nenninger: (LMU München, 1997) mit dem Titel „Phytochemische und pharmakologische Untersuchungen von *Belamcanda sinensis*, einer Arzneipflanze der TCM und anderer Irisarten“.

25

Mit den erfindungsgemäßen Arzneimitteln stehen erstmals Mittel aus *Cimicifuga racemosa* und *Belamcanda sinensis* und anderen Irisarten sowie Mittel auf Tectorigenin-Basis zur Verfügung, welche als volle

Estrogenrezeptor-Agonisten in Knochen, dem kardiovaskulären System und dem Gehirn fungieren.

Weitere Vorteile und Merkmale der vorliegenden Erfindung ergeben sich
5 anhand der Beschreibung von experimentellen Daten sowie anhand der Zeichnung.

Es zeigt:

10 Fig. 1: Einen Vergleich der organischen und wässrigen Phase von *Cimicifuga racemosa*. Verdrängungskurve eines repräsentativen Estrogenrezeptor - Ligandenbindungsassays. Die Konzentration der Ausgangslösung ist 17,66 mg/ml. Es folgen Verdünnungen 1:2, 1:4 etc.
15 bis 1:64,

Fig. 2: Serum LH vor und 2 Stunden nach der intravenösen Injektion von *Belamcanda sinensis* Extrakt, E2 und Vehikel. Der *Belamcanda sinensis* Extrakt hat eine
20 ähnliche Potenz, die erhöhten Serum LH-Spiegel zu senken wie E2;

Fig. 3. Wirkungen von *Cimicifuga racemosa* und E2 auf Uterusgewichte (Fig. 3a) und LH Spiegel im Blut (Fig.
25 3b) in ovariectomierten Ratten nach siebentägiger subkutaner Behandlung; (Mittelwerte + SEM, n = 8, * = p < 0.05 vs. Cremophor als Vehikel);

Fig. 3a) Uterusgewichte;

30 Fig. 3b) LH Konzentrationen im Blut;

- Fig 4a) Wirkungen von *Cimicifuga racemosa* und E2 in ovariektomierten Ratten nach siebentägiger subkutaner Behandlung; (Mittelwerte + SEM, n = 8, * = p < 0.05 vs. Cremophor als Vehikel) auf die Expression der mRNA für E2- Rezeptor α in der präoptischen Region des Hypothalamus;
- Fig 4 b) die Expression der mRNA für IGF1 und C3 im Uterus von ovariektomierten Ratten nach 7 Tagen subkutaner Gabe; und
- Fig 4 c) die Expression der mRNA für Collagen 1 (Coll1) und Osteocalcin im Knochen von ovariektomierten Ratten nach 7 Tagen subkutaner Gabe.

Experimenteller Nachweis der estrogenen Wirkung von *Cimicifuga racemosa* und *Belamcanda sinensis*

- Der Nachweis der selektiven estrogenen Wirkung wurde stufenweise in einer Reihe von unterschiedlich komplexen Testsystemen geführt.

1. in vitro Versuche

1.1 in vitro Versuche zu *Cimicifuga racemosa*

- Die Erkennung der estrogenartigen Struktur von Inhaltsstoffen durch einen gegen 17 β -Estradiol (=E2) gerichteten Antikörper wurde in vitro gezeigt. Der *Cimicifuga racemosa* Extrakt wurde zur Trockene gebracht. Durch Phasenverteilung zwischen Dichlormethan und Wasser wurden Substanzen mit unterschiedlicher Polarität angereichert. Die Bindungsaffinität der Inhaltsstoffe der beiden Phasen wurde in vitro an Estrogenrezeptoren aus

Schweineuterus bestimmt. Die zytosolischen Estrogenrezeptoren aus den Uteri von Schweinen wurden nach Standardprozeduren isoliert und für die Ligandenverdrängungsexperimente eingesetzt.

- 5 Dabei wurde gefunden, daß die estrogenartigen Strukturen z.B. aus *Cimicifuga racemosa* nicht hydrophil, sondern lipophiler Natur sind, da sie sich mit einem organischen Lösungsmittel aus dem Extrakt extrahieren lassen. Die Substanzen, die sich in der organisch extrahierten Phase befinden, binden etwa zehnfach stärker an den Antikörper als die in der
- 10 wässrigen Phase verbliebenen Stoffe.

- Noch größer ist der Unterschied zwischen den beiden Phasen im Estradiol-Rezeptorbindungsassay. Die Ähnlichkeit der bindenden Substanz mit Estradiol muss so groß sein, dass eine selektive - kompetitive - Interaktion
- 15 mit dem Estradiolrezeptor in einer zellfreien Präparation stattfinden kann. In diesem Testsystem besitzt die wässrige Phase keine Aktivität, wohingegen die organische Phase sehr fest an den Rezeptor bindet.

Die Ergebnisse sind in Fig. 1 gezeigt.

20

1.2 In vitro *Belamcanda sinensis*

- Es ist aus anderen Untersuchungen bekannt, dass Extrakte aus *Belamcanda sinensis* ebenfalls Inhaltsstoffe besitzen, die von einem Antikörper gegen 17- β -Estradiol erkannt werden und an den 17 β -Estradiolrezeptor binden (vgl. Nenninger
- 25 ibd.). Überraschenderweise haben die Erfinder der vorliegenden Anmeldung jedoch gefunden, dass diese Extrakte auf verschiedene Organsysteme unterschiedlich estrogen wirken, insbesondere, daß sie nicht uterotrop wirken.

2. in vivo Versuche: Nachweis der estrogenen Wirkung an der

30 **ovariectomierten Ratte**

Die Bindung an den Rezeptor E₂ ist sehr selektiv; es kann aber nicht ausgesagt werden, ob die nachgeschalteten Prozesse in der Zelle gefördert oder gehemmt werden, d.h. ob die Substanz ein Agonist oder ein Antagonist ist. Diese Eigenschaft kann nur in geeigneten zellulären Systemen oder im Ganztier bestimmt werden.

Die ovariectomierte Ratte ist anerkanntes Modell für die postmenopausale Frau, bei der die endogene Estradiol-Produktion zum Erliegen gekommen ist. Durch die externe Zufuhr von 17 β -Estradiol oder von Stoffen, die estrogenartig wirken, kommt es zu einer Restauration estrogensensibler anatomisch-morphologischer Parameter wie Zunahme des Uterusgewichtes und dem Auftreten von verhornten d.h. Schollen-Epithelzellen am Vaginalepithel oder hormoneller Veränderungen, wie einem Absinken des LH-Spiegels im Blut der behandelten Tiere.

Alle im nachfolgenden beschriebenen Versuche wurden mit ovariectomierten Sprague-Dawley-Ratten (=ovx Ratten) mit einem Gewicht zwischen 240 und 280 g durchgeführt.

2.1 Einmalige Gabe von *Belamcanda sinensis*

Der Wirkungseintritt der Estradiol-artigen Wirkung von *Belamcanda sinensis* Extrakt erfolgt sehr rasch. Bereits nach einmaliger i.v. Gabe von Vehikel, Estradiol und *Belamcanda sinensis*-Extrakt an ovx-Ratten sistiert die Pulsatilität unter E₂ wie auch unter *Belamcanda sinensis*. Im Mittelwertverlauf ergeben sich signifikante Hemmungen der Serum-LH-Spiegel, sowohl im Vergleich zu den Vorwerten als auch im Vergleich zu den Cremophor-behandelten Kontrolltieren. Cremophor ist ein Emulgator auf Basis polyethoxylierter Ricinusölderivate.

Die Ergebnisse sind in Fig. 2 dargestellt.

Im Uterus der Tiere ist sechs Stunden nach Injektion des Belamcanda sinensis-Extraktes die Expression der uterinen VEGF-, IGF1- und C3-Gene im Vergleich zu den Kontrollen nicht verändert, während die Estradiolinjektion eine deutliche Erhöhung der Genexpression dieser drei Estrogen-regulierten Proteine zur Folge hat. Das konstitutiv exprimierte CCO-Gen war durch keine der Behandlungen signifikant beeinflusst.

Aus den Befunden ergibt sich, dass Inhaltsstoffe von Belamcanda sinensis in hypothalamischen estrogen-rezeptiven Strukturen eine Hemmung des GnRH-Pulsgenerators bewirken und somit estrogen-agonistische Wirkungen haben. Dadurch wird die hypophysäre LH-Sekretion sowohl durch Inhaltsstoffe in Belamcanda sinensis als auch durch Estradiol signifikant gehemmt. Im Gegensatz zu Estradiol haben die Inhaltsstoffe in Belamcanda sinensis keine uterotrope Wirkung. Estradiol reguliert die Genexpression von VEGF, IGF1 und C3 signifikant herauf, ein Effekt, der unter Belamcanda sinensis nicht beobachtet wird.

Durchführung des Akutversuches zur Wirkung einer i.v.-Injektion von Belamcanda sinensis-Extrakt

24 Ratten (i.e. 8 Tiere/Gruppe) wurden am Vortag des Versuches unter Äthernarkose Jugularvenenkatheter implantiert. Am Versuchstag wurden 6 Blutproben im Abstand von 10 Min. entnommen. Unmittelbar nach Entnahme der 6. Probenentnahme wurden 62,5 mg des Belamcanda sinensis-Extraktes oder 10 µg 17β-Estradiol (E₂) bzw. das Lösungsmittel (5 %) Cremophor in isotoner NaCl 1 ml) intravenös injiziert und Blutproben für weitere 2 Stunden in 10minütigen Intervallen entnommen. 6 Stunden nach der intravenösen Gabe wurden die Tiere dekapitiert, Blut gewonnen und die Uteri entnommen, gewogen und in flüssigem Stickstoff tiefgefroren.

30

2.2 Einmalige Gabe von Tectorigenin

Nach einmaliger Gabe von Tectorigenin wurden der zeitliche Verlauf der Beeinflussung der LH-Spiegel im Blut und die Estradiol-ähnliche Immunreaktivität bestimmt. Die Konzentration von Tectorigenin im Blut der Tiere, bestimmt mittels E2-RIA, entspricht nach 20 min etwa 100 pg Äquivalent Estradiol.

Tectorigenin löst eine rasche Senkung des LH aus. Dabei entspricht die Kinetik der unter Tectorigenin erreichten LH-Senkung bis zum Zeitpunkt 60 min nach i.v. Gabe exakt derjenigen des Estradiols, führt dann aber zu keiner weiteren Senkung, sondern steigt langsam wieder an.

Durchführung: Ovx-Ratten wurden in Ethernarkose 24 Stunden vor Versuchsbeginn Katheter in die Vena jugularis externa nach der Methode von Harms und Ojeda gelegt (Harms PG; Ojeda SR: A rapid and simple procedure for chronic cannulation of the rat jugular vein. J. Appl. Physiol. (1974) 36: 391-392). Das Schlauchende wurde in eine Hauttasche im Nacken verlegt. Um die Tiere zur Gewinnung der Blutproben nicht berühren zu müssen, wurde der Katheter mit einem Silikonschlauch verlängert. Katheter und Schlauch wurden mit Ringerlösung, die 50 IU Heparin/ml enthielt, gespült.

Bei den Tieren wurde in 10 min Abständen Blutproben von 100 µl gezogen und das entnommene Volumen durch Ringer/Heparin-Lösung ersetzt. Nach der 6. Probe wurden 1,0 ml der jeweiligen Testlösung intravenös appliziert. Als Testlösungen wurden eingesetzt: 2% Cremophor (=Vehikellösung), Tectorigenin 7mg/ml Vehikel, 17β-Estradiol 10µg/ml Vehikel. Die Blutentnahme erfolgte in zehnminütigem Abstand über weitere 140 min.

Die so gewonnenen Blutproben wurden in ein 0,5 ml Eppendorf-Reaktionsgefäß, das 10 µl Heparin-Lösung (5000 IU/ml, Liquemin) enthielt gefüllt, 10 min bei 10 000 * g zentrifugiert und das Plasma bis zur Durchführung der Radioimmunoassays bei -20°C gelagert.

- 5 Die RIAs für LH und Prolaktin basieren auf Antiseren, Referenz- und Jodierungspräparaten des NIH (Bethesda, Maryland, USA). Die Konzentrationen von Estradiol und der kreuzreagierenden Isoflavone wurde mit einem RIA der Fa. DPC, Bad Nauheim gemessen.

10 **2.3 Wirkung von Belamcanda sinensis-Extrakt nach Verabreichung über 7 Tage**

- Die Auswirkungen der wiederholten Gabe von Estradiol, Belamcanda sinensis-Extrakt und Vehikel auf Gesamtgewicht, Uterusgewicht, 15 Hormonspiegel und Genaktivierung von Uterus und Knochen wurde an ovariectomierten Ratten nach täglicher s.c. Applikation über sieben Tage untersucht.

- Die durchschnittlichen Körpergewichte der Cremophor- und Belamcanda 20 sinensis-behandelten Tiere unterscheiden sich nicht, während die E₂-behandelten Tiere signifikant leichter waren. Auch die Uterusgewichte, der mit Cremophor- und Belamcanda sinensis-behandelten Tieren unterscheiden sich nicht signifikant, während die E₂-Behandlung die Uterusgewichte mehr als verdreifachte.

- 25 Die Serum-LH-Spiegel bei den Belamcanda sinensis-behandelten Tieren waren geringfügig, aber signifikant gegenüber den Cremophor-Kontrollen reduziert; deutlicher war die Reduktion durch Estradiol.

- 30 In dem uterinem mRNA-Extrakt erhöhte Estradiol nach einwöchiger Behandlung die Genexpression von VEGF signifikant auf 149% des

Kontrollwertes. Unter Belamcanda sinensis-Extrakt war die Expression leicht, aber nicht signifikant erhöht. Die Expression des nicht estrogen-regulierten konstitutiven Gens für die Cytochrom C Oxidase (= CCO) wurde nicht beeinflusst

- 5 In Extrakten des Femurkopfes wurde die Collagen-1A1-, die Osteocalcin-, die IGF1- sowie die TGF β -mRNA-Expression bestimmt. Estradiol wie auch Belamcanda sinensis inhibierten die Expression aller 4 Gene signifikant, ohne einen Einfluß auf das konstitutive CCO-Gen auszuüben.
- 10 Die unterschiedliche Wirkung von Estradiol und Belamcanda kommt nach der siebentägigen Behandlung sehr deutlich zum Ausdruck. Belamcanda sinensis Extrakt hat auf die hypophysäre LH-Sekretion durch Hemmung des GnRH-Pulsgenerators sowie auf die Genexpression von vier estrogen-regulierten Genen im Knochen einen Estradiol-agonistischen Einfluß.
- 15 Dagegen besteht keine estrogenische Wirkung auf den Uterus: weder das Uterusgewicht noch das Estrogen-regulierte VEGF-Gen werden durch den Belamcanda sinensis-Extrakt beeinflusst. Im Gegensatz dazu führt Estradiol zu einer Ballonierung des Uterus und zu einer Aktivierung des VEGF-Gens.
- 20 Durchführung des subakuten Versuches zur Wirkung von täglicher s.c.-Injektion über 7 Tage:
Jeweils 8 Tiere pro Versuchsgruppe (insgesamt 24) wurden täglich zwischen 08.00 und 09.00 Uhr 62,5 mg Belamcanda sinensis-Extrakt bzw. 10 μ g Estradiol oder dem Lösungsmittel (5%iges Cremophor, 1 ml) subkutan
25 injiziert. 6 Std. nach der letzten Applikation wurden die Tiere dekapitiert und jedem Tier die Aorta, der Uterus und der linke Femurkopf entnommen, gesäubert und in flüssigem Stickstoff eingefroren.
In den Blutproben wurde LH und die Estradiol-Immunoreaktivität bestimmt.

30 2.4 Wiederholte Gabe von Cimicifuga racemosa

Die Tiere erhalten frühestens 14 Tage nach der Ovariectomie die jeweilige Prüfsubstanz in einer Dosis von 62,5 mg *Cimicifuga racemosa*/Ratte oder 8 µg Estradiol/Ratte einmal täglich morgens über einen Zeitraum von 7 Tagen subkutan injiziert. Beide Substanzen waren in 5% Cremophor gelöst, die Kontrolltiere erhielten nur das Vehikel.

Nach der Dekapitierung der Tiere wurden Gehirn, Uterus und Femur für die mRNA-Gewinnung präpariert. Im Blut der Tiere wurde mittels RIA die LH-Konzentration bestimmt. Die Expression der estrogen-regulierten Gene in den oben genannten Organen wurde mittels semiquantitativer RT-PCR bestimmt.

Die Uteri der Estradiol-behandelten Tiere sind mehr als dreimal so schwer wie die der *Cimicifuga racemosa* und Vehikel-behandelten Tiere, die sich in ihren Mittelwerten praktisch nicht unterscheiden. Das bedeutet, dass die Inhaltsstoffe von *Cimicifuga racemosa* keinen Einfluß auf die Gebärmutter der Tiere haben. Dies gilt auch für die Vagina, wo bei den *Cimicifuga racemosa* und Vehikel-behandelten Tiere keine Verhornung des Epithelgewebes auftritt, ganz im Gegensatz zu den Estradiol-behandelten Tieren.

Die LH-Spiegel der Vehikel-behandelten Tiere bleiben hoch, während sie sowohl durch Estradiol wie auch durch *Cimicifuga racemosa* signifikant gesenkt werden.

Die Ergebnisse sind in den Fig. 3a) und 3b) gezeigt.

Uterusgewichte (feucht)

	Cremophor [Kontrolle]	Cimicifuga racemosa	E2
Anzahl Tiere	8	8	8

Mittelwerte [mg]	185,6	192,3	702,1
SD	18,81	22,53	194,97
SEM	6,65	7,97	68,92

LH-Konzentrationen im Blut

	Cremophor [Kontrolle]	Cimicifuga racemosa	E2
Anzahl Tiere	8	8	8
Mittelwerte [ng/ml]	16,9	12,5	7,83
SD	3,99	3,4	5,57
SEM	1,41	1,2	1,97

Als weiterer Marker für die estrogene Wirkung wurde die Aktivierung von mRNA von estrogen-induzierbaren Proteinen gemessen. Untersucht wurde dabei Gewebe aus Uterus, aus Knochengewebe (Femur) und aus der präoptischen Region des Hypothalamus und.

Im Hypothalamus stimulieren sowohl Cimicifuga racemosa als auch E2 die Expression der mRNA für den Estrogenrezeptor α (Fig 4a). Auch im Knochengewebe verhält sich Cimicifuga racemosa wie ein Estrogen und verringert analog zu Estradiol die Expression der mRNA für die knochenspezifischen Kollagen 1 und für Osteocalcin-Gene (Fig 4b).

Im Gegensatz dazu wird keine Wirkung von Cimicifuga racemosa auf estrogen-regulierte Gene im Uterus beobachtet. Nur Estradiol erhöht die mRNA für IGF1 und Komplementfaktor C3 (Fig 4c).

Diese Befunde belegen, daß die Inhaltsstoffe aus *Cimicifuga racemosa* selektiv auf einzelne Organe wirken: Der Extrakt wirkt estrogen im Hypothalamus (Expression des E2-Rezeptors α , Freisetzung von LH) und am Knochen, nachgewiesen durch die Expression der Gene für Kollagen 1 und Osteocalcin. Im Gegensatz zu Estradiol besitzt *Cimicifuga racemosa* aber keine Wirkung auf den Uterus, wie die fehlende Wirkung auf die Uterusgewichte und die Expression der Gene für IGF1 und C3 zeigt.

Mit den in vitro und in vivo durchgeführten Experimenten konnte gezeigt werden, dass *Cimicifuga racemosa*- und *Belamcanda sinensis* - Extrakte eine estrogenische Wirkung ausüben. Überraschend wurde gefunden, dass die Extrakte aus den genannten Drogen organspezifisch an ZNS, Knochen und Gefäßen, aber nicht am Uterus wirken und sich damit hervorragend für die Prophylaxe und Therapie des Estrogenmangels eignen, ohne einen negativen Einfluss auf das Endometrium auszuüben.

Identische Effekte werden durch das in *Belamcanda* erhaltene Tectorigenin erzielt.

Somit stehen erstmals Arzneimittel zur Verfügung, die eine estrogenartige Wirkung, jedoch ohne uterotrope Wirkung aufweisen.

Derartige Arzneimittel können zur Behandlung und/oder Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere Atherosklerose, Osteoporose sowie von peri- und postmenopausalen psychovegetativen Beschwerden, wie z. B. Hitzewallungen eingesetzt werden.

Als Applikationsarten stehen die orale, intravenöse und subkutane Applikation im Vordergrund.

30

Ansprüche

- 5 1. Verwendung von Extrakten aus Irisgewächsen (Iridaceae) zur Herstellung eines estrogenartigen organselektiven Arzneimittels ohne oder wenigstens mit zu vernachlässigender uterotroper Wirkung.
- 10 2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Extrakte aus *Belamcanda sinensis* hergestellt werden.
- 15 3. Verwendung von Extrakten aus *Cimicifuga racemosa* zur Herstellung eines estrogenartigen organselektiven Arzneimittels ohne oder wenigstens mit zu vernachlässigender uterotroper Wirkung.
- 20 4. Verwendung von Tectorigenin und/oder Tectorigeninglykosid-haltigen oder Tectorigenin und/oder Tectorigeninglykosid-angereicherten Extrakten zur Herstellung eines estrogenartigen organselektiven Arzneimittels ohne oder wenigstens mit zu vernachlässigender uterotroper Wirkung.
- 25 5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Extrakt zur Herstellung eines fertig formulierten Mittels zur selektiven Behandlung und/oder Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere Atherosklerose, dient.
6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Extrakt zur Herstellung eines fertig formulierten Mittels zur selektiven Behandlung und/oder Prophylaxe der Osteoporose dient.

- 5 7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Extrakt zur Herstellung eines fertig formulierten Mittels zur selektiven Behandlung und/oder Prophylaxe von klimakterischen Beschwerden, insbesondere zur Verhinderung oder Linderung von Hitzewallungen, dient
8. Tectorigenin und/oder dessen Glykoside als Arzneimittel.
- 10 9. Arzneimittel nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß es ein estrogenartiges organselektives Arzneimittel ohne oder wenigstens mit zu vernachlässigender uterotroper Wirkung ist.
- 15 10. Arzneimittel nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Arzneimittel zur selektiven Behandlung und/oder Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere Atherosklerose; Osteoporose; sowie klimakterischen Beschwerden, insbesondere zur Verhinderung oder Linderung von Hitzewallungen, ist.
- 20 11. Tectorigenin- und/oder Tectorigeninglykosid-haltiger oder Tectorigenin- und/oder Tectorigeninglykosid-angereicherter Pflanzenextrakt.
- 25 12. Pflanzenextrakt nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß er ein estrogenartiges organselektives Arzneimittel ohne oder wenigstens mit zu vernachlässigender uterotroper Wirkung ist.

13. Pflanzenextrakt nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, daß er ein Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere Atherosklerose;

5 .

Osteoporose; sowie klimakterischen Beschwerden, insbesondere zur Verhinderung oder Linderung von Hitzewallungen, ist.

Zusammenfassung

Verwendung von Extrakten aus Irisgewächsen und Cimifuga racemosa 5 und Tectorigenin als estrogenartiges organselektives Arzneimittel ohne uterotrope Wirkung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Extrakten
aus Irisgewächsen und aus Cimicifuga racemosa sowie Tectorigenin als
10 estrogenartiges organselektive Arzneimittel zur selektiven Behandlung
und/oder Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere
Atherosklerose, Osteoporose sowie klimakterischen Beschwerden,
beispielsweise zur Verhinderung oder Linderung von Hitzewallungen. Es
werden praktisch keine uterotropen Wirkungen beobachtet.

15

(Fig. 2)

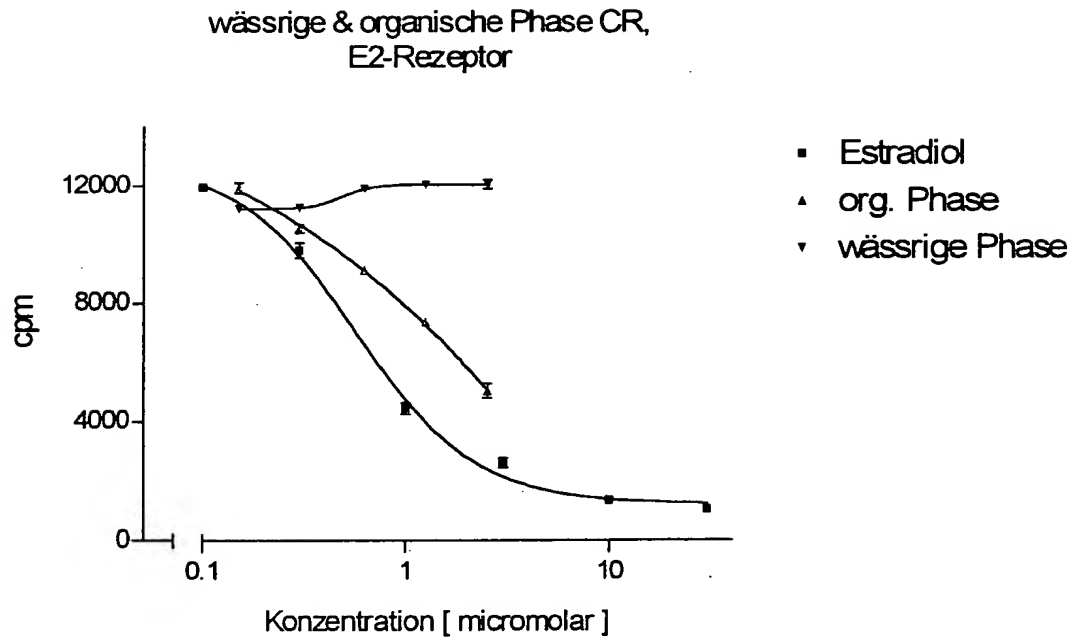


Fig. 1

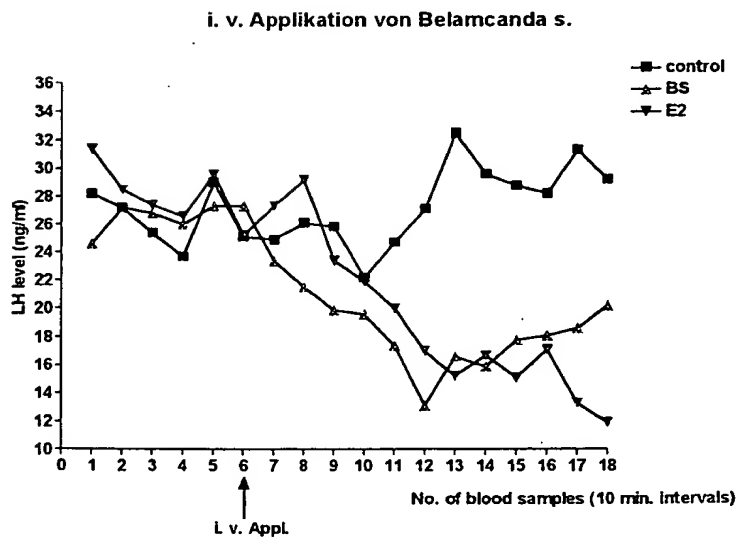
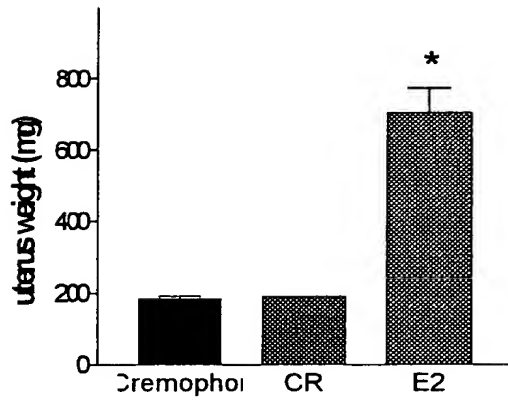
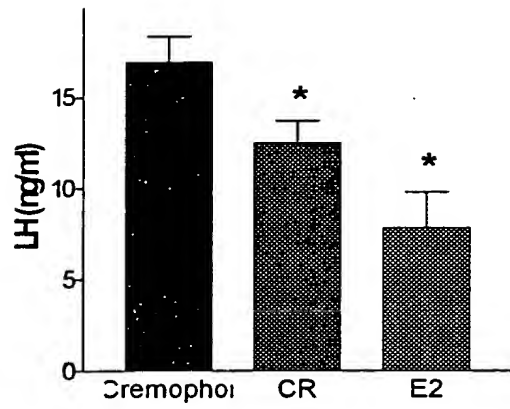


Fig. 2



3a) Uterusgewichte



3b) LH Konzentrationen im Blut

Fig. 3a

Fig. 3b

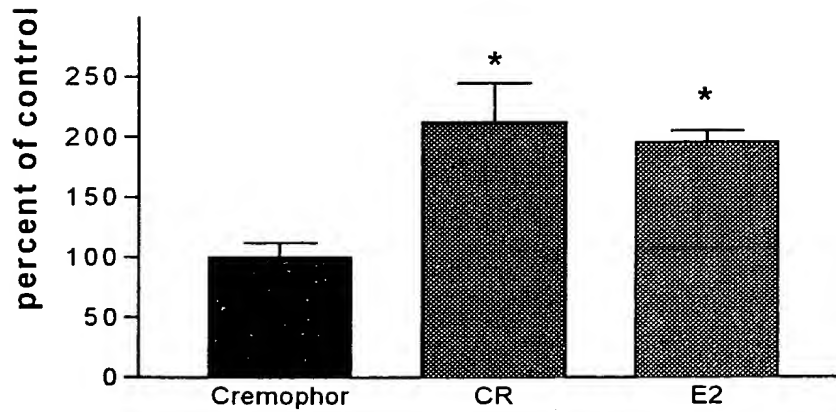


Fig. 4a

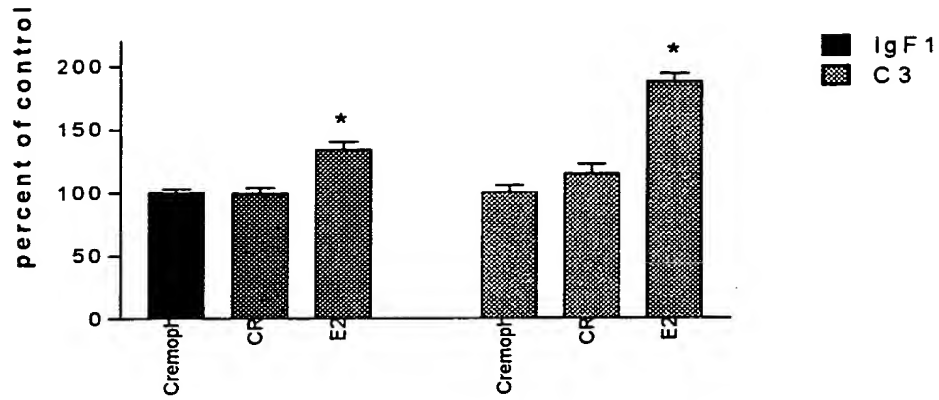


Fig. 4b

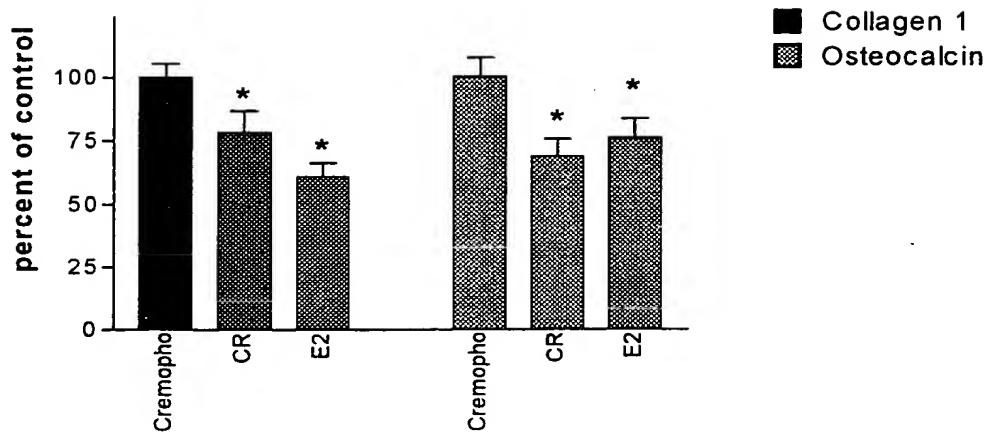


Fig. 4c

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

PCT

<p>An WINTER, BRANDL & PARTNER z.H. Kaiser, Jäger Alois-Steinecker-Strasse 22 D-85354 Freising GERMANY</p> <p style="text-align: right;">Eing.: 16. Juli 1999 <i>lc</i> 24.7.12.9. V.T. L.T. 12.9. not</p>	<p>MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERMITTLUNG DES INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHTS ODER DER ERKLÄRUNG</p> <p style="text-align: right;">(Regel 44.1 PCT)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>MUC</td></tr> <tr><td>PO</td></tr> <tr><td>KW</td></tr> <tr><td>DD</td></tr> <tr><td>RS</td></tr> </table> <p>Absenddatum (Tag/Monat/Jahr) 12/07/1999</p>	MUC	PO	KW	DD	RS
MUC						
PO						
KW						
DD						
RS						
<p>Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 85 pl 33 04</p>	<p>WEITERES VORGEHEN siehe Punkte 1 und 4 unten</p>					
<p>Internationales Aktenzeichen PCT/EP 99/01860</p>	<p>Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 19/03/1999</p>					
<p>Anmelder PLANTAMED ARZNEIMITTEL GMBH et al.</p>						

1. ☒ Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß der internationale Recherchenbericht erstellt wurde und ihm hiermit übermittelt wird.
Einreichung von Änderungen und einer Erklärung nach Artikel 19:
 Der Anmelder kann auf eigenen Wunsch die Ansprüche der internationalen Anmeldung ändern (siehe Regel 46):

Bis wann sind Änderungen einzureichen?
 Die Frist zur Einreichung solcher Änderungen beträgt üblicherweise zwei Monate ab der Übermittlung des internationalen Recherchenberichts; weitere Einzelheiten sind den Anmerkungen auf dem Beiblatt zu entnehmen.

Wo sind Änderungen einzureichen?
 Unmittelbar beim Internationalen Büro der WIPO, 34, CHEMIN des Colombettes, CH-1211 Genf 20.
 Telefaxnr.: (41-22) 740.14.35

 Nähere Hinweise sind den Anmerkungen auf dem Beiblatt zu entnehmen.
2. ☐ Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß kein internationaler Recherchenbericht erstellt wird und daß ihm hiermit die Erklärung nach Artikel 17(2)a übermittelt wird.
3. ☐ Hinsichtlich des Widerspruchs gegen die Entrichtung einer zusätzlichen Gebühr (zusätzlicher Gebühren) nach Regel 40.2 wird dem Anmelder mitgeteilt, daß
 - ☐ der Widerspruch und die Entscheidung hierüber zusammen mit seinem Antrag auf Übermittlung des Wortlauts sowohl des Widerspruchs als auch der Entscheidung hierüber an die Bestimmungsbüro dem Internationalen Büro übermittelt worden sind.
 - ☐ noch keine Entscheidung über den Widerspruch vorliegt; der Anmelder wird benachrichtigt, sobald eine Entscheidung getroffen wurde.
4. **Weiteres Vorgehen:** Der Anmelder wird auf folgendes aufmerksam gemacht:
 Kurz nach Ablauf von 18 Monaten seit dem Prioritätsdatum wird die internationale Anmeldung vom Internationalen Büro veröffentlicht. Will der Anmelder die Veröffentlichung verhindern oder auf einen späteren Zeitpunkt verschieben, so muß gemäß Regel 90^{bis} bzw. 90^{ter} vor Abschluß der technischen Vorbereitungen für die internationale Veröffentlichung eine Erklärung über die Zurücknahme der internationalen Anmeldung oder des Prioritätsanspruchs beim Internationalen Büro eingehen.
 Innerhalb von 19 Monaten seit dem Prioritätsdatum ist ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung einzureichen, wenn der Anmelder den Eintritt in die nationale Phase bis zu 30 Monaten seit dem Prioritätsdatum (in manchen Ämtern sogar noch länger) verschieben möchte.
 Innerhalb von 20 Monaten seit dem Prioritätsdatum muß der Anmelder die für den Eintritt in die nationale Phase vorgeschriebenen Handlungen vor allen Bestimmungsbüro vornehmen, die nicht innerhalb von 19 Monaten seit dem Prioritätsdatum in der Anmeldung oder einer nachträglichen Auswahlerklärung ausgewählt wurden oder nicht ausgewählt werden konnten, da für sie Kapitel II des Vertrages nicht verbindlich ist.

<p>Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde</p> <p> Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016</p>	<p>Bevollmächtigter Bediensteter</p> <p style="text-align: center;">Barbara Klaver</p>
--	--

PCT/EP 99/01860 18 SEP 2000

Diese Anmerkungen sollen grundlegende Hinweise zur Einreichung von Änderungen gemäß Artikel 19 geben. Diesen Anmerkungen liegen die Erfordernisse des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens (PCT), der Ausführungsordnung und der Verwaltungsrichtlinien zu diesem Vertrag zugrunde. Bei Abweichungen zwischen diesen Anmerkungen und obengenannten Texten sind letztere maßgebend. Nähere Einzelheiten sind dem PCT-Leitfaden für Anmelder, einer Veröffentlichung der WIPO, zu entnehmen.

Die in diesen Anmerkungen verwendeten Begriffe "Artikel", "Regel" und "Abschnitt" beziehen sich jeweils auf die Bestimmungen des PCT-Vertrags, der PCT-Ausführungsordnung bzw. der PCT-Verwaltungsrichtlinien.

HINWEISE ZU ÄNDERUNGEN GEMÄSS ARTIKEL 19

Nach Erhalt des internationalen Recherchenberichts hat der Anmelder die Möglichkeit, einmal die Ansprüche der internationalen Anmeldung zu ändern. Es ist jedoch zu betonen, daß, da alle Teile der internationalen Anmeldung (Ansprüche, Beschreibung und Zeichnungen) während des internationalen vorläufigen Prüfungsverfahrens geändert werden können, normalerweise keine Notwendigkeit besteht, Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 einzureichen, außer wenn der Anmelder z.B. zum Zwecke eines vorläufigen Schutzes die Veröffentlichung dieser Ansprüche wünscht oder ein anderer Grund für eine Änderung der Ansprüche vor ihrer internationalen Veröffentlichung vorliegt. Weiterhin ist zu beachten, daß ein vorläufiger Schutz nur in einigen Staaten erhältlich ist.

Welche Teile der internationalen Anmeldung können geändert werden?

Im Rahmen von Artikel 19 können nur die Ansprüche geändert werden.

In der internationalen Phase können die Ansprüche auch nach Artikel 34 vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde geändert (oder nochmals geändert) werden. Die Beschreibung und die Zeichnungen können nur nach Artikel 34 vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde geändert werden.

Beim Eintritt in die nationale Phase können alle Teile der internationalen Anmeldung nach Artikel 28 oder gegebenenfalls Artikel 41 geändert werden.

Bis wann sind Änderungen einzureichen?

Innerhalb von zwei Monaten ab der Übermittlung des internationalen Recherchenberichts oder innerhalb von sechzehn Monaten ab dem Prioritätsdatum, je nachdem, welche Frist später abläuft. Die Änderungen gelten jedoch als rechtzeitig eingereicht, wenn sie dem Internationalen Büro nach Ablauf der maßgebenden Frist, aber noch vor Abschluß der technischen Vorbereitungen für die internationale Veröffentlichung (Regel 46.1) zugehen.

Wo sind die Änderungen nicht einzureichen?

Die Änderungen können nur beim Internationalen Büro, nicht aber beim Anmeldeamt oder der Internationalen Recherchenbehörde eingereicht werden (Regel 46.2).

Falls ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung eingereicht wurde/wird, siehe unten.

In welcher Form können Änderungen erfolgen?

Eine Änderung kann erfolgen durch Streichung eines oder mehrerer ganzer Ansprüche, durch Hinzufügung eines oder mehrerer neuer Ansprüche oder durch Änderung des Wortlauts eines oder mehrerer Ansprüche in der eingereichten Fassung.

Für jedes Anspruchsblatt, das sich aufgrund einer oder mehrerer Änderungen von dem ursprünglich eingereichten Blatt unterscheidet, ist ein Ersatzblatt einzureichen.

Alle Ansprüche, die auf einem Ersatzblatt erscheinen, sind mit arabischen Ziffern zu numerieren. Wird ein Anspruch gestrichen, so brauchen die anderen Ansprüche nicht neu numeriert zu werden. Im Fall einer Neunummerierung sind die Ansprüche fortlaufend zu numerieren (Verwaltungsrichtlinien, Abschnitt 205 b)).

Die Änderungen sind in der Sprache abzufassen, in der die internationale Anmeldung veröffentlicht wird.

Welche Unterlagen sind den Änderungen beizufügen?

Begleitschreiben (Abschnitt 205 b)):

Die Änderungen sind mit einem Begleitschreiben einzureichen.

Das Begleitschreiben wird nicht zusammen mit der internationalen Anmeldung und den geänderten Ansprüchen veröffentlicht. Es ist nicht zu verwechseln mit der "Erklärung nach Artikel 19(1)" (siehe unten, "Erklärung nach Artikel 19 (1)").

Das Begleitschreiben ist nach Wahl des Anmelders in englischer oder französischer Sprache abzufassen. Bei englischsprachigen internationalen Anmeldungen ist das Begleitschreiben aber ebenfalls in englischer, bei französischsprachigen internationalen Anmeldungen in französischer Sprache abzufassen.

ANMERKUNGEN ZU FORMBLATT PCT/ISA/220 (Fortsetzung)

Im Begleitschreiben sind die Unterschiede zwischen den Ansprüchen in der eingereichten Fassung und den geänderten Ansprüchen anzugeben. So ist insbesondere zu jedem Anspruch in der internationalen Anmeldung anzugeben (gleichlautende Angaben zu verschiedenen Ansprüchen können zusammengefaßt werden), ob

- i) der Anspruch unverändert ist;
- ii) der Anspruch gestrichen worden ist;
- iii) der Anspruch neu ist;
- iv) der Anspruch einen oder mehrere Ansprüche in der eingereichten Fassung ersetzt;
- v) der Anspruch auf die Teilung eines Anspruchs in der eingereichten Fassung zurückzuführen ist.

Im folgenden sind Beispiele angegeben, wie Änderungen im Begleitschreiben zu erläutern sind:

1. [Wenn anstelle von ursprünglich 48 Ansprüchen nach der Änderung einiger Ansprüche 51 Ansprüche existieren]:
"Die Ansprüche 1 bis 29, 31, 32, 34, 35, 37 bis 48 werden durch geänderte Ansprüche gleicher Numerierung ersetzt; Ansprüche 30, 33 und 36 unverändert; neue Ansprüche 49 bis 51 hinzugefügt."
2. [Wenn anstelle von ursprünglich 15 Ansprüchen nach der Änderung aller Ansprüche 11 Ansprüche existieren]:
"Geänderte Ansprüche 1 bis 11 treten an die Stelle der Ansprüche 1 bis 15."
3. [Wenn ursprünglich 14 Ansprüche existierten und die Änderungen darin bestehen, daß einige Ansprüche gestrichen werden und neue Ansprüche hinzugefügt werden]:
"Ansprüche 1 bis 6 und 14 unverändert; Ansprüche 7 bis 13 gestrichen; neue Ansprüche 15, 16 und 17 hinzugefügt." Oder "Ansprüche 7 bis 13 gestrichen; neue Ansprüche 15, 16 und 17 hinzugefügt; alle übrigen Ansprüche unverändert."
4. [Wenn verschiedene Arten von Änderungen durchgeführt werden]:
"Ansprüche 1-10 unverändert; Ansprüche 11 bis 13, 18 und 19 gestrichen; Ansprüche 14, 15 und 16 durch geänderten Anspruch 14 ersetzt; Anspruch 17 in geänderte Ansprüche 15, 16 und 17 unterteilt; neue Ansprüche 20 und 21 hinzugefügt."

"Erklärung nach Artikel 19(1)" (Regel 46.4)

Den Änderungen kann eine Erklärung beigefügt werden, mit der die Änderungen erläutert und ihre Auswirkungen auf die Beschreibung und die Zeichnungen dargelegt werden (die nicht nach Artikel 19 (1) geändert werden können).

Die Erklärung wird zusammen mit der internationalen Anmeldung und den geänderten Ansprüchen veröffentlicht.

Sie ist in der Sprache abzufassen, in der die internationale Anmeldung veröffentlicht wird.

Sie muß kurz gehalten sein und darf, wenn in englischer Sprache abgefaßt oder ins Englische übersetzt, nicht mehr als 500 Wörter umfassen.

Die Erklärung ist nicht zu verwechseln mit dem Begleitschreiben, das auf die Unterschiede zwischen den Ansprüchen in der eingereichten Fassung und den geänderten Ansprüchen hinweist, und ersetzt letzteres nicht. Sie ist auf einem gesonderten Blatt einzureichen und in der Überschrift als solche zu kennzeichnen, vorzugsweise mit den Worten "Erklärung nach Artikel 19 (1)".

Die Erklärung darf keine herabsetzenden Äußerungen über den internationalen Recherchenbericht oder die Bedeutung von in dem Bericht angeführten Veröffentlichungen enthalten. Sie darf auf im internationalen Recherchenbericht angeführte Veröffentlichungen, die sich auf einen bestimmten Anspruch beziehen, nur im Zusammenhang mit einer Änderung dieses Anspruchs Bezug nehmen.

Auswirkungen eines bereits gestellten Antrags auf internationale vorläufige Prüfung

Ist zum Zeitpunkt der Einreichung von Änderungen nach Artikel 19 bereits ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung gestellt worden, so sollte der Anmelder in seinem Interesse gleichzeitig mit der Einreichung der Änderungen beim Internationalen Büro auch eine Kopie der Änderungen bei der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde einreichen (siehe Regel 62.2 a), erster Satz).

Auswirkungen von Änderungen hinsichtlich der Übersetzung der internationalen Anmeldung beim Eintritt in die nationale Phase

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß bei Eintritt in die nationale Phase möglicherweise anstatt oder zusätzlich zu der Übersetzung der Ansprüche in der eingereichten Fassung eine Übersetzung der nach Artikel 19 geänderten Ansprüche an die bestimmten/ausgewählten Ämter zu übermitteln ist.

Nähere Einzelheiten über die Erfordernisse jedes bestimmten/ausgewählten Amtes sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 85 pl 33 04	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 99/01860	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 19/03/1999	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 19/03/1998
Anmelder PLANTAMED ARZNEIMITTEL GMBH et al.		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 2 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. 2

☒ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ keine der Abb.

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K35/78 A61K31/35

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 012, no. 237 (C-509), 6. Juli 1988 & JP 63 030417 A (TSUMURA JUNTENDO INC), 9. Februar 1988 siehe Zusammenfassung	1, 2, 4-12
X	DE 196 52 183 C (SCHAPER & BRUEMMER GMBH) 12. Februar 1998 siehe Spalte 1, Zeile 1 - Spalte 2, Zeile 24 & EP 0 847 755 A in der Anmeldung erwähnt	1, 3

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindnerischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindnerischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

2. Juli 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

12/07/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Rempp, G

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/01860.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19652183 C	12-02-1998	AU 4830097 A	18-06-1998
		AU 5549098 A	15-07-1998
		CA 2245890 A	25-06-1998
		WO 9826791 A	25-06-1998
		EP 0847755 A	17-06-1998
		NO 975858 A	15-06-1998
		PL 323617 A	22-06-1998

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 85 p1 33 04	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 99/ 01860	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 19/03/1999	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 19/03/1998
Anmelder PLANTAMED ARZNEIMITTEL GMBH et al.		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 2 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. 2

☒ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ keine der Abb.

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K35/78 A61K31/35

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 012, no. 237 (C-509), 6. Juli 1988 & JP 63 030417 A (TSUMURA JUNTENDO INC), 9. Februar 1988 siehe Zusammenfassung ---	1, 2, 4-12
X	DE 196 52 183 C (SCHAPER & BRUEMMER GMBH) 12. Februar 1998 siehe Spalte 1, Zeile 1 - Spalte 2, Zeile 24 & EP 0 847 755 A in der Anmeldung erwähnt -----	1, 3



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

2. Juli 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

12/07/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Rempp, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/01860

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19652183 C	12-02-1998	AU 4830097 A	18-06-1998
		AU 5549098 A	15-07-1998
		CA 2245890 A	25-06-1998
		WO 9826791 A	25-06-1998
		EP 0847755 A	17-06-1998
		NO 975858 A	15-06-1998
		PL 323617 A	22-06-1998

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.